

梅野 賞  
受賞研究

## てんかんと MRI を主軸とした脳疾患の基礎的・臨床的研究

長谷川 大 輔

日本獣医生命科学大学・獣医学部・獣医学科・獣医放射線学教室

日獣生大研報 **61**, 35-41, 2012.

### は じ め に

今回筆者が平成 23 年度の梅野信吉賞を受賞したテーマは「てんかんと MRI を主軸とした脳疾患の基礎的・臨床的研究」という比較的幅広い表題となっているが、これは本賞の応募時に、私が大学院生、さらに遡って学部生時代から興味を持って勉強、研究を進めてきた小動物臨床、特に犬猫における脳疾患研究を包括的に振り返り、そしてこれからも続くであろう、筆者のライフワークとして相応しい表題として考案したものである。表題の通り、特に挙げるべきキーワードには「てんかん」と「MRI (磁気共鳴画像法)」の 2 つであり、この 2 つの研究はいずれも筆者が行ってきた/これからも続ける脳疾患の病態解析、診断、治療に大きく関与し、また互いは密接に関連している。本稿ではこれら 2 つのキーワードを基盤に、筆者が行ってきたこれまでの研究の概要について紹介する。

### てんかんの基礎的・臨床的研究

てんかんとは様々なタイプのてんかん発作の反復を主徴とする、ほぼ全ての哺乳動物に起こりうる脳の慢性機能的病態生理学的機構であり、医学および獣医学において一般的に認められる脳疾患である。ヒトでの発生率は 0.4~0.9%、猫では 0.1~0.5%、犬では全体で 1~2%、特に人気の純血種ともなれば 5% を超えるとも言われている。てんかんはその病因により特発性てんかん、症候性てんかん、およびおそらく症候性てんかん（潜因性てんかん）に大別され、特発性てんかんは遺伝的素因以外明らかな発作の原因を認めないてんかんを指し、症候性てんかんは脳に明らかな器質的病変を有し発作の反復を認めるものを指す。ごく最近には人のてんかん患者が運転に関連した悲惨な事故を起こしたとして社会的に注目されているが、てんかんの歴史、てんかん研究の歴史は古く、これまでに様々な分野で、かつ膨大な数の研究が行われてきている。しかしながら、未だてんかんの全ては解明されておらず、いつの時代にあっても「古くて新しい」疾患であり、研究分野である。

### 1) てんかん研究へのプロローグ

筆者が本学大学院（画像診断学専攻）へ進学した当初（1999 年 4 月）、「脳外科疾患の研究に組み込みたい」という大雑把な目標はあったものの、当時本学には後述する MRI がまだ導入されておらず、MRI が必須となる脳外科領域の疾患は著者の博士論文のテーマとして成立し難いものであった。そんな折、筆者は 1 頭のてんかん犬と 1 報のてんかん研究の総説に運命的な出会いをすることができた。

1999 年の 5 月頃、その 1 頭のてんかん犬は当時筆者の指導教官だった織間博光先生（現本学名誉教授）の知人である開業獣医師が、迷い犬を保護したものの、てんかんが難治なため新しい飼い主も見つからないということで我々の研究室（獣医放射線学教室）に譲渡された雄のシェットランド・シープドッグであった。保護された犬であったため、正確な年齢や家族歴、初発発作発症年齢などはわからなかったが、推定で 4-5 歳の成犬であり、開業医にてフェノバルビタール、臭化カリウム、およびゾニサミドを処方されるも、月に 1 回以上の頻度でてんかん発作を起こしていた。発作型は流涎し、その後前肢の強直から全身の強直間代性痙攣へ移行するといった焦点性（複雑部分）発作からの二次性全般化であった。上述したとおり、当時は本学に MRI はなかったものの、CT（コンピューター断層撮影装置）と脳波計が設備されていたため、これらを駆使して何とかならないものかと考えた。

ちょうどその頃、博士論文内容の方向性を模索するために読み漁っていた人医領域の脳外科学の雑誌の中に、当時の旭川医科大学脳神経外科学講座の田中達也教授（現国際抗てんかん連盟第一副理事長）、橋詰清隆講師（現中国中央病院脳神経外科）らによる「難治性てんかんの外科治療：実験てんかんからのアプローチ」という総説があった<sup>17)</sup>。その詳しい内容については後述するが、その論文では MRI を用いることなく、猫の実験てんかんモデルに対し脳定位装置と脳図譜を用いることで発作焦点を決定し、その焦点を脳外科手術により切除するというものであった。それは当時の筆者にとって「目から鱗」、「我が意を得たり」であったのは言うまでもない。筆者はすぐにその著者

である田中先生、橋詰先生に、恐れ多くも、その総説に感銘を受けたこと、上述の難治性てんかん犬のことなどについて電子メールを送りつけた。まさに若気の至りである。

織間先生は画像診断学だけでなく、電気生理学や電気工学にも精通していたこと、そして何故か CT でも利用可能な犬用の脳定位装置も本学にあったこと（実際には本学に CT が導入された当時、臨床繁殖学教室が下垂体の実験を行いたいということで特注して製作していたとのこと）、そして田中先生、橋詰先生から快い返事を頂けたことから、当時の学部学生と話し合い、最終的に何らかのてんかん外科手術による発作の抑制を目指して、脳波検査から発作焦点を絞り込もうということになった。我々は CT にてこの犬が特発性てんかんであることを確かめ、その後織間先生と橋詰先生の指導のもと、おそらく犬の臨床例では初めて慢性皮質電図 (ECoG) を記録することとなった。この症例研究は筆者の初めての学術論文として 2002 年に *Journal of Veterinary Medical Science* 誌にて公表できた（詳細な内容については当該論文を参照）<sup>1)</sup>。

また筆者が大学院へ入学した当初、織間先生の指導のもと学部学生の卒業論文テーマとして、当時はまだ比較的新しかった抗てんかん薬ゾニサミドの猫における薬物動態の研究を行っており、筆者もその研究に参画した（ゾニサミドは日本発の抗てんかん薬であり、海外ではつい最近になってから使われ始めたこともあり、だいぶ後になって筆者はこの研究を公表している）<sup>9)</sup>。

ここから筆者の興味と研究熱はてんかん学へと集中し、てんかん研究が筆者の博士論文のテーマ、さらにはライフワークへと発展することとなった。

## 2) 犬の実験てんかんモデルの作成と犬のてんかんに関する研究

上述した田中先生、橋詰先生らによるその総説<sup>17)</sup>の一部は、ラットや猫の海馬や扁桃核にグルタミン酸のアナログであるカイニン酸を微量注入すると、注入後 2-3 日は辺縁系発作が重積し、その後一定の潜伏期間の後、慢性自発性のてんかん発作を発症し、さらにはヒトの側頭葉てんかんモデルが作成できることを記載していた。またそのカイニン酸モデルはてんかん外科研究や画像診断研究に向いていた。筆者は犬においても同様のモデルが作成できるのかどうか、できるのであれば、そのモデルを用いた脳外科的および画像診断的研究を行いたいと考えた。筆者は 1 週間という短い期間ではあったが、田中先生、橋詰先生のいる旭川医科大学へ出向き、ラットのカイニン酸モデルや深部電極の作成法など直接学んで帰り、それを犬に適用した。初めの目的は当然、「犬の慢性てんかんモデルを作成する」であった。犬の片側扁桃核へ定位的なカニューレ設置を行い、同時に両側海馬、扁桃核に深部電極を設置。その後、片側扁桃核内へカニューレを通してカイニン酸を微量注入した。その結果、犬もまたラットや猫と同様に、カイニン酸注入後より 3 日間は発作重積を呈したが、ラットや猫に

比べ明らかに二次性全般化を生じる頻度が高く、また注入側と反対側からも頻繁に発作が起始していることが確認できた。さらに重積後 2 ヶ月以上観察を続けたが、ラットや猫で認められるような自発性のてんかん発作の発現は認められなかった。観察期間終了後、解剖し肉眼的、顕微鏡学的に脳を観察すると、なんと両側の扁桃核が壊死脱落し、空洞形成を生じており、また両側海馬も顕著な神経細胞脱落と萎縮を呈していた。これらの所見はラットや猫では認められない、犬に特異的な所見であった。実験てんかんモデルで最も頻用されているキンドリングモデル（1 日 1 回、反復して脳に電気刺激を加えることで、いずれはてんかんを生じるようになるというモデル）は、動物の系統発生学的なスケールとしても用いられている。例えばマウスで 6 日、ラットやウサギでは 14 日、猫では 25 日、サルでは 72 日・192 日などである。キンドリング実験が全盛であった 70 年代後半～80 年代前半には当然、犬におけるキンドリングも行われていた。その結果、我々人間が予想する系統発生樹に反し、犬のキンドリング完成は 7-12 日であり、ラットよりも短かった。さらに犬キンドリングの論文を読むと、多くの個体が片側刺激にもかかわらず、左右から発作を生じ、重積に至り死亡するものも多かったと記述されている。カイニン酸モデルとキンドリングモデルを単純に同一視することはできないが、明らかに犬という動物種がてんかん、あるいは発作に対して感受性が高く、生来性のてんかん素因を有していることが示唆される。この実験結果は、当初筆者が掲げた目的を果たせなかったが、より重大な知見を得ることができた。この研究は 2002 年に *Brain Research* 誌にて公表することができた<sup>2)</sup>。

上記のカイニン酸実験が波に乗り始めた 2000 年、ついに本学に MRI が導入された。てんかん以外の MRI に関する研究は次項で述べるが、筆者が MRI を用いた最初の論文もまた、このカイニン酸モデルを用いたものだった。MRI が本学に導入されて間もない頃、当時日本医科大学第 2 内科に所属されていた神経内科医であり MRI の権威でもある五十嵐博中先生（現新潟大学統合脳機能研究センター教授）と同大学院生の大久保誠二先生（現日本医科大学第 2 内科講師）がラット脳虚血モデルの拡散強調画像を本学の装置で行いたいと共同研究に来られた（その研究は 2007 年に公表されている<sup>16)</sup>）。当時、MRI で拡散強調画像は脳梗塞の超急性期診断技術として確立されてきた所であり、他の疾患への応用はそれほど進んでいなかった時代であった。そこで上述した筆者の犬カイニン酸モデルの重積時に拡散強調画像を適応することを考えた。てんかん発作重積により生じる脳損傷も、脳虚血によって生じる脳損傷も、原因は違えど、いずれも一連の興奮毒性説による共通した病態生理学的機構がその中核となる。案の定、カイニン酸投与後数時間後から拡散強調画像のみで異常所見を確認することが可能であった。この研究もまた 2003 年に *Brain Research* 誌で公表し<sup>3)</sup>、今でもてんかんに対する拡散強調画像の適応を示した初期の基礎実験として多数引用

されている。

筆者は博士論文作成の過程において、この犬カイニン酸モデルを用いて追加的な2つの研究を行った。1つはこの発作重積から発作性の脳損傷に至るまでの期間中に生じる、脳脊髄液中のグルタミン酸（興奮性神経伝達物質）とGABA（抑制性神経伝達物質）の変化についての解析であり<sup>4)</sup>、もう1つはこの片側カイニン酸注入による誘発発作が反対半球へ波及する過程が、脳梁離断術と呼ばれるてんかん外科の一法により抑制できるか否かを検討した外科的研究<sup>7)</sup>である。その詳細については当該論文を参照して欲しい。

またこの犬カイニン酸モデルにおける病理学的所見、すなわち辺縁系における壊死性の発作性脳損傷は実験的なものばかりかと考えられたが、このような病理所見は自然発生の犬や猫のてんかんでも認められ、筆者も犬カイニン酸モデルとはほぼ同一所見を呈した臨床例を報告し<sup>5)</sup>、現在犬猫の獣医療において広く認識される病態となった。しかしながら、ヒトの難治性側頭葉てんかんで認められる特徴的な病理所見である「海馬硬化（萎縮）」が犬においても認められるかどうかについては、当時議論的であり、我々のように肯定的な意見や逆に否定的な意見も多数あった。こうしたことから我々は特発性てんかんと診断された犬58頭の臨床例について、MRIにおける臨床的な海馬容積測定を行った。その結果、視覚的評価では12% (7/58頭)、容積測定では48% (28/58頭) のてんかん犬において片側海馬の萎縮が認められることを見出した（なお、この論文は当教室大学院生であった桑原孝幸先生との共著<sup>14)</sup>。このことから、ヒトに比べればまれではあるものの犬のてんかんにおいても海馬萎縮が生じうることを提唱した。

### 3) 新しい特発性/遺伝性てんかんモデル動物：自然発症性てんかん猫家系の発見とそのコロニー化

上述の通り、著者はこれまで犬猫のてんかんに研究基盤の1つとして掲げてきたものの、犬猫の人為的に作成したてんかん発作モデルには様々な制約があり、自然発生性のてんかんに完全に模倣できる訳ではないこと、また実際の臨床例を用いた臨床研究も多くの制約があり、ヒトと動物のてんかんの両方に寄与できる研究には自然発症性のてんかんモデルが必要であると考えていた。そんな折、ある実験動物配給業者から実験猫繁殖コロニーにおいて、複数頭の猫がケージから搬出して採血などの操作をするるとてんかん発作を発症するのでどうすればよいか、との相談があった。少し調査してみると、それらのてんかん発症猫は同じ家系にて2世代に渡って認められ、また雌雄関係なく発症していた。これは著者にとって、強いては医学、獣医学の双方のてんかん研究にとって千載一遇の機会であり、将来的にてんかん学の大きな財産になると確信した。筆者はすぐに業者と話し合い、てんかん発症猫を全て引き取り、これらの猫を新しいてんかんの疾患モデル動物として確立すべく研究計画を立てた。

猫は中型実験動物として古くから脳研究に頻用されてい

る動物種であり、てんかん研究においても重要な実験動物である。てんかん研究には様々な動物モデルが用いられてきた；①遺伝性てんかんモデル、②電気刺激/キンドリングモデル、③薬剤および金属投与モデル、④外傷性焦点モデルなどである。中でも実験てんかんの歴史上、最もてんかん研究に貢献しているのが②のキンドリングモデルであり、キンドリングは様々な動物種で行われてきているが（上述）、再現性がよく、また定位手術や実験手技が確立されているのはラットおよび猫である。さらに上述したカイニン酸モデルに加え、様々な人為的てんかん発作モデルが猫において作成されている。しかしながら前述の通り、人為的に作成したモデルは発作の病態発生を知る上で、および症候性てんかんにおける病状を模写したモデルには成りうるものの、性質上特発性（自然発生性）のてんかんに忠実に再現できるものではない。これに対し、①の遺伝性てんかんモデルは、遺伝的素因からてんかんに発症するミュータントモデルであり、実質的な特発性てんかんモデルである。代表的な遺伝性てんかんモデルにはセネガルヒビ (*Papio papio*)、聴原性マウス、トッターリングマウス、ELマウス、genetically epilepsy prone rat (GEPR)、欠伸てんかんラット、自然発生性てんかんラット (SER)、ビーグル、シェットランド・シープドッグ、てんかんニワトリなどがある。これらの遺伝性てんかんモデルは各々特徴的なてんかん発作を有し、病態生理学的機構の解析や分子生物学的・遺伝子的研究など様々なてんかん研究に用いられている。セネガルヒビは光感受性てんかんの良きモデルとして用いられているが、霊長類であり、飼育管理に専用の設備が必要で、かつ大規模な (n 数の大きい) 研究には向かない。またラット、マウスといった齧歯類は飼育管理が比較的容易で、またn 数の大きな研究が可能であることから、非常に多くのてんかん研究に利用されているものの、サイズが非常に小さいこと、および脳回の発達がなく、電気生理学的研究や画像研究、外科的研究などには比較的不向きである。ビーグルやシェットランド・シープドッグといった犬の家族性てんかんのコロニーもあるが、比較的大型であり、飼育管理および繁殖がそれほど容易ではないこと、また犬では頭蓋の形態に種差や個体差が大きく、やはり実験動物の供給と普及、あるいは再現性のある実験を行うのに比較的困難である。一方、猫はほぼ一定の頭蓋形態で、かつ脳回の発達を認め、詳細な脳図譜も市販されていること、これまでにキンドリングやカイニン酸、他の薬剤・金属投与モデルでも汎用されており、実験対象（文献対象）をとりやすいこと、また飼育管理・繁殖も犬や霊長類に比べ容易であること、といった実験てんかん研究には都合の良い実験動物である。しかしながら、これまで猫の遺伝性てんかんモデルは報告されていない。これは小動物の獣医療においても猫のてんかんが犬に比べ比較的まれであること、また猫は保護したり、貰われたりして飼いはじめることが多く、犬ほど家系を遡って調査することができないことなどが理由と思われる。従って、猫の特発性

/遺伝性てんかんモデルが確立されたならば、様々なてんかん研究に利用できる貴重な疾患モデルになり得る。

筆者らは実験動物繁殖業者からてんかん発症猫の家系情報や医療情報を入手し、家系図の作成を行った。発症個体の親は雌雄ともにてんかんの病歴がなく、発症個体には雌雄差がなく、また発症個体と同腹の猫にはてんかんを発症しない個体が存在していた。そして詳細な家系図作成および統計解析の結果から、この家系において発現しているてんかんは常染色体性劣性遺伝である可能性が極めて高いことを見出した。次いで、これらのてんかん猫には身体的、神経学的、血液学的な異常がなく、また感染の証拠や先天性代謝異常がないことを確認した。さらに導入時に全頭で行った構造的 MRI において明らかな器質的病変は認められなかったことから、これらのてんかん発症猫が特発性/遺伝性てんかんであると考えられた。

そして筆者らは、これらのてんかん猫には①業者からの稟告にある様に、誘発性に生じる全般強直間代性発作と②長時間のビデオモニタリングから誘発刺激がなくとも自発性に生じる焦点性発作からの二次性全般化という、2つのタイプの発作があることを見出した。①の誘発性発作は、動物をキャリーケージなどへ入れ、左右、上下へ振るといった前庭刺激によって誘発されるようであり、それはまさに代表的な遺伝性てんかんモデルである EI マウスの発作と酷似していた。そして②の自発性の発作は、たいていが睡眠中に突然生じ、無動や注意行動から頭位回旋、顔面痙攣、口部自動症、流涎といった焦点性発作から次第に全般性の強直間代性痙攣へと移行するものであった。この自発発作は先に述べた猫の辺縁系（海馬や扁桃核）キンドリングモデルやカイニン酸モデルで報告される焦点性辺縁系発作からの二次性全般化そのものであった。EI マウスおよび辺縁系のキンドリング、カイニン酸モデルはいずれもヒトの難治性側頭葉てんかんのモデルとして考えられており、このてんかん猫家系もまたヒトおよび動物の側頭葉てんかんモデルに相当するものと考えられた。頭皮上脳波においても左右いずれか、あるいは両側の側頭部で優位な棘波や鋭波が観察され、臨床的な発作型と矛盾なかった。

さらに筆者らはこれらの常染色体性劣性でてんかんを発現していると考えられる家系において、発症個体、すなわち劣性ホモ個体同士での繁殖が可能であり、かつ致死的でなく、新たなてんかん発症個体をほぼ 100% で作出できるのならば、この家系は発症個体のみで系統維持（コロニー化）できるものと考え、発症個体同士の交配を試みた。その結果、無事に F1 子猫が産出され、それら F1 猫にはてんかん性の脳波異常が認められたのだった。

この新規てんかんモデルとしての特発性/遺伝性てんかん猫モデル研究は平成 21 年度（2009 年）の武田科学振興財団生命科学研究奨励、翌年平成 22 年度（2010 年）からは文部科学省科学研究補助金の若手研究 A に採択され、また上述した範囲の研究内容は 2010 年にてんかん研究の専門誌である *Epilepsy Research* 誌で公表できたことから

（なお、この論文は当教室大学院生であった桑原孝幸先生との共著<sup>15)</sup>、国内外において高い評価が得られているユニークかつ貴重なてんかん研究であると自負している。

現在、筆者はこのてんかん猫コロニーをてんかんモデルとしてより確固たるものとして確立すべく研究を継続しており（今後の展開として後述する）、また上述した発症個体同士から産出された F1 猫においても臨床的な発作発現を確認している。

## M R I 研 究

MRI (magnetic resonance imaging ; 磁気共鳴画像法) は強力な磁場内において生体に存在する主に水素原子核（プロトン）に対する核磁気共鳴現象を利用した断層画像撮像技術であり、その最も頻用される適応は中枢神経系、すなわち脳脊髄における疾病診断および構造的・機能的研究である。医学分野、特に脳神経外科および脳科学領域にとって MRI の登場は、（それまで CT はあったものの）これまで未知の世界であった頭蓋内を鮮明に描出する画像法として、空前絶後のブレイクスルーを引き起こした。獣医学領域においても 1980 年代後半から徐々に導入され始め、本邦獣医療では 1993 年に山口大学に初めて導入され、その後日本大学、東京大学、そして 2000 年になって本学にも 1.5 テスラの MRI 装置（当時国内では最も磁場強度が高かった）が導入された。それから現在に至るまで、殆どの獣医大学に MRI が導入され、また開業医や民間企業など次々と普及されてきている。今となっては「MRI なくして脳疾患を語るべからず」のようにも言われるほどである（ただしこの言葉は多くの語弊や誤解を生じさせるため、筆者はあまり好きではない）。筆者は本学の MRI 導入当時、大学院 2 年次にあり、前述したてんかん研究にのめり込んでいた時期であったが、指導教官であった織間先生のもと、中枢神経系の画像診断研究をてんかん研究と平行して（一部取り入れて）行ってきた。その甲斐あってか、2009 年には磁場強度 3.0 テスラの高磁場 MRI が国内獣医領域において初めて（世界的にも未だ数少ない）本学に導入することができた。ここでは筆者および筆者の関わった MRI 研究について幾つか紹介する。

### 1) 犬カイニン酸誘発発作重積モデルを用いた拡散強調画像の有用性に関する研究<sup>3)</sup>

前述のとおりであるが、拡散強調画像は従来の構造的 (structural) MRI とは異なり、組織レベルでの水の拡散能を評価できる、一種の機能的 (functional) MRI の一法である。脳梗塞やてんかん発作重積などの超急性期には神経細胞におけるエネルギー不全によって細胞性浮腫を生じるが、この細胞性浮腫は拡散強調画像でしか捉えることはできない。筆者の行った犬カイニン酸モデルを用いた拡散強調画像のてんかんへの応用は、ヒトてんかん画像研究においても高い評価を受け、また獣医学領域では初めて拡散強調画像を報告した論文となった。

## 2) 猫 GM2、犬 GM1 ガングリオシドーシス (ライソゾーム病) における MRI 的特徴

2002 年のある日のこと、保護された 2 頭の兄弟子猫 (2-3 ヶ月齢、雄と雌) が小脳症状を示しているのも、もらい手が見つからないということで開業獣医師より当教室へ譲渡された。子猫の小脳症状は、母猫が妊娠中に猫パルボウイルスに感染することで、出生した子猫に小脳低形成が生じることが最も一般的な原因であり、これら 2 頭の子猫も当初小脳症状のみであったため、筆者も小脳低形成であろうと高を括っていた。しかし、この 2 頭の猫は徐々に神経症状が悪化を示したため (一般に小脳低形成では症状の進行はない)、譲り受けてから 2 ヶ月後に MRI を撮像した。すると脳全域における白質の異常と脳萎縮が観察された。2 頭のうち 1 頭は MRI 撮像後から急激に状態が悪化し死亡した。死後の病理組織検査の結果、この子猫が何らかのライソゾーム病であることが診断された。

ちょうどその年の獣医神経病研究会 (現獣医神経病学会) において当時北海道大学内科学教室の大和修先生 (現鹿児島大学獣医臨床病理学教室教授) が犬猫のライソゾーム病に関する特別講演を行った。犬猫のライソゾーム病は非常にまれな遺伝性変性性疾患であり、当時は筆者も経験がなかった。この講演がきっかけとなり、死亡した子猫のホルマリン組織と生存していたもう 1 頭の兄弟猫の血液、脳脊髄液を大和先生に解析してもらったところ、GM2 ガングリオシドーシス (Sandhoff 病) であることが判明した。その後生存していた 1 頭の子猫も徐々に病状が悪化し死亡した。当時、猫の GM2 ガングリオシドーシスが生前診断されることはなく、また本疾患の MRI に関する情報も非常に限られていたこと、そしてまたこの症例を含め大和先生が猫 GM2 ガングリオシドーシスの遺伝子変異を同定したことから、この 2 頭の猫の GM2 ガングリオシドーシスもまた猫専門の学術誌に掲載された<sup>8)</sup>。

この様な経緯があり、2003 年当時大和先生が系統維持していた柴犬の GM1 ガングリオシドーシスのコロニーで出生した 1 頭の 2 ヶ月齢の柴犬を GM1 ガングリオシドーシスの MRI 的な特徴を調査するという共同研究のため当教室で譲り受けた。筆者はこの柴犬を 2 ヶ月齢から 11 ヶ月齢まで 1 ヶ月ごとに MRI を撮像し、本疾患の経時的な MRI 的特徴付けを行った。その後、本疾患は本邦でも全国で散発的に発生し、各地で MRI 撮像がされるようになり、それらの臨床例と我々のモデル動物を併せて犬の GM1 ガングリオシドーシスの MRI 的特徴として公表するに至った<sup>12)</sup>。これら猫 GM2、および犬 GM1 ガングリオシドーシスにおける MRI 研究および大和先生の数々のライソゾーム研究の結果、ライソゾーム病というまれな疾患カテゴリーが本邦の獣医療、強いては世界の獣医療において広く認識されるようになった。

## 3) 犬の認知機能不全症候群 (痴呆) における脳萎縮判定基準

近年の小動物医療の発達と伴侶動物という言葉に代表さ

れる飼育者である人のペットに対する意識の向上から犬猫の寿命は大きく延長され、それに伴い老齢性疾患も増加している。そのうち、犬の認知機能不全症候群 (痴呆) はヒトのアルツハイマー病に酷似する加齢性の変性性 (退行性) 疾患として獣医神経病領域において比較的良く遭遇する疾患となっている。獣医領域に MRI が導入されて以来、加齢性の脳萎縮について、特にヒトのアルツハイマー病のモデルとして老齢犬での MRI 研究が幾つか報告されていたが、獣医臨床における犬の加齢性脳萎縮に関する研究やその判定基準に関する報告はなく、筆者を含め、獣医放射線医や獣医神経病医がそれぞれ個人の経験に基づいて診断されている状況であった。

そのような背景のもと、本学獣医内科学教室の小山秀一先生がご自宅で飼われていた 15 歳になる愛犬が、慢性進行性の痴呆症状とともに激しい姿勢異常を呈したということで筆者が MRI 撮像を行った。もちろん予想通り、かつこれまで個人的に診断してきたとおりの脳萎縮所見 (くも膜下腔の増大や代償性の脳室拡大) を呈していたのであるが、当時それまでの私の経験の中では最も重度な脳萎縮であった。そしてその高度に萎縮した脳の MRI を読影していると、左右の視床が結合している視床間橋という構造物が特徴的に萎縮していることに気付き、これは犬の脳萎縮の判定基準に使えるのではないかというアイデアがその場で浮かんだ。早速これまでに撮像した様々な年齢、様々な品種の犬 78 頭 (うち痴呆症状なし 66 頭、痴呆症状あり 12 頭) の視床間橋の横断面における厚さと矢状断面における面積を測定し、検定した。すると筆者の期待通り、視床間橋厚および面積は加齢とともに減少し、また痴呆症状を呈している動物では痴呆症状を呈していない動物に比べ有意に視床間橋厚および面積が低下していた。この研究結果から MRI 横断面において 5mm 以下の視床間橋厚が犬の認知機能不全症候群の判定基準になることを見出すことができた<sup>6)</sup>。この研究論文は小山先生の愛犬の検査時に着想し、データを集めるのに 1 週間、論文を書くのに 1 週間、提出してアクセプトされるまで 2 ヶ月という筆者の中では異例に早く仕上がった論文として非常に記憶に残っている。

## 4) その他の MRI 研究

上記の研究の他、筆者が執筆した犬の最も多い脳腫瘍である髄膜腫の MRI 所見についての報告<sup>10)</sup>、犬でまれな先天奇形である下垂体のラトケ嚢胞に関する初の MRI 所見に関する報告<sup>11)</sup>に加え、当時当教室の大学院生であった鳥巢至道先生 (現宮崎大学付属動物病院准教授) の博士論文でもある門脈体循環シャントに伴う肝性脳症の MRI 所見に関する研究<sup>19,20)</sup>や同じく当教室大学院生であった小林正典先生 (現本学獣医臨床繁殖学教室助教) の筋ジストロフィーに関する MRI 研究<sup>13)</sup>、本学獣医外科学教室大学院生であった手嶋隆洋先生 (現本学獣医内科学教室助教) の下垂体後葉の MRI 所見<sup>18)</sup>に関する研究を共同研究として遂行してきた。

## 今後の展開

これまで述べてきたとおり、筆者は主に「てんかん」と「MRI」を主軸として、犬猫の脳疾患に関する研究をライフワークとして継続している。現在は特に自然発症性てんかん猫モデルについてのより詳細な検討を進めている最中である。ビデオ-脳波同時記録による発作症状と発作焦点の同定、3.0 テスラ MRI を用いたてんかん猫における拡散強調画像、脳灌流画像、拡散テンソル画像、および MR スペクトロスコピーといった機能的 MRI による発作焦点検索と脳波との整合性、さらにはこれらのてんかん猫における病理組織学的解析と原因遺伝子の検索といった内容である。これに加え、やはり本学が誇るべき 3.0 テスラ MRI を用いた各種脳疾患、例えば脳腫瘍や脳炎などに関する画像診断的研究もまた逐次進めていく予定である。

## 謝 辞

本文を読んでもいただくとわかるとおり、筆者がこの研究テーマで梅野信吉賞を受賞できた背景には様々な人達からの指導・協力があつた賜であり、この研究や教育を通して出会うことができた皆様に感謝したい。特に、恩師である織間博光名誉教授、本賞への応募を推薦していただいた藤田道郎教授に深謝いたします。また筆者をてんかん研究の道へ誘って下さった田中達也先生、橋詰清隆先生、MRI の読影や技術的指導をして頂いた五十嵐博中先生に深甚なる謝意を表します。現在も共同研究をさせて頂いている大和修先生、松木直章先生（東京大学院獣医臨床病理学研究室教授）、内田和幸先生（東京大学獣医病理学研究室准教授）、大学院時代大変お世話になった鈴木勝士名誉教授、中村紳一朗先生（滋賀医科大学動物生命科学センター准教授）および本学で私の研究にご指導ご鞭撻を頂いている獣医病理学教室 高橋公正教授、獣医生理学教室 鈴木浩悦教授、獣医臨床病理学教室 盆子原誠准教授、獣医外科学教室 多川政弘教授、原康教授、獣医内科学教室 小山秀一教授、獣医内科学第 2 教室 竹村直行教授に深く感謝いたします。そして互いの研究活動を切磋琢磨し、また研究に協力していただいた皆上大吾先生（本学動物看護学科臨床部門）、鳥巢至道先生、近藤洋五先生（アニマルウェルネスセンター）、小林正典先生、手嶋隆洋先生、桑原孝幸先生、溝口俊太先生、小川ふきえ先生、いつも筆者の研究や診療をサポートしてくれている獣医放射線学教室神経班の OB、OG、そして学部学生の皆様に感謝いたします。最後に、筆者に研究活動の場と多大なるバックアップを提供していただいている日本獣医生命科学大学に深く御礼申し上げます。

## 参 考 文 献

- 1) HASEGAWA, D., FUJITA, M., NAKAMURA, S., TAKAHASHI, K. and ORIMA, H. (2002). Electrocorticographic and histological findings in a Shetland sheepdog with

- intractable epilepsy. *J. Vet. Med. Sci.*, **64**, 277-279.
- 2) HASEGAWA, D., ORIMA, H., FUJITA, M., HASHIZUME, K. and TANAKA, T. (2002). Complex partial status epilepticus by a microinjection of kainic acid into unilateral amygdala in dogs and its brain damage. *Brain. Res.*, **955**, 174-182.
- 3) HASEGAWA, D., ORIMA, H., FUJITA, M., NAKAMURA, S., TAKAHASHI, K., OHKUBO, S., IGARASHI, H. and HASHIZUME, K. (2003). Diffusion-weighted imaging in kainic acid-induced complex partial status epilepticus in dogs. *Brain. Res.*, **983**, 115-127.
- 4) HASEGAWA, D., MATSUKI, N., FUJITA, M., ONO, K. and ORIMA, H. (2004). Kinetics of glutamate and  $\gamma$ -aminobutyric acid in cerebrospinal fluid in a canine model of complex partial status epilepticus induced by kainic acid. *J. Vet. Med. Sci.*, **66**, 1555-1559.
- 5) HASEGAWA, D., NAKAMURA, S., FUJITA, M., TAKAHASHI, K. and ORIMA, H. (2005). A dog showing Kluver-Bucy syndrome-like behavior and bilateral limbic necrosis after status epilepticus. *J. Vet. Neurol. Neurosurg.*, **7**, <http://www.vin.com/VNNJ/Journal.plx?AID=1471089>
- 6) HASEGAWA, D., YAYOSHI, N., FUJITA, Y., FUJITA, M. and ORIMA, H. (2005). Measurement of interthalamic adhesion thickness as a criteria for brain atrophy in dogs with and without cognitive dysfunction (dementia). *Vet. Radiol. Ultrasound*, **46**, 452-457.
- 7) 長谷川大輔, 前島圭, 高橋大志, 内山一華, 金澤朋美, 藤本美沙麻, 小林正典, 藤田道郎, 織間博光 (2006). 犬カイニン酸誘発辺縁系発作重積モデルを用いた脳梁離断術の基礎的研究. *獣医神経病*, **10**, 3-11.
- 8) HASEGAWA, D., YAMATO, O., KOBAYASHI, M., FUJITA, M., NAKAMURA, S., TAKAHASHI, K., SATOH, H., SHODA, T., HAYASHI, D., YAMASAKI, M., MAEDE, Y., ARAI, T. and ORIMA, H. (2007). Clinical and molecular analysis of GM2 gangliosidosis in two apparent littermate kittens of Japanese domestic cat. *J. Feline. Med. Surg.*, **9**, 232-237.
- 9) HASEGAWA, D., KOBAYASHI, M., KUWABARA, T., OHMURA, T., FUJITA, M. and ORIMA, H. (2008). Pharmacokinetics and toxicity of zonisamide in cats. *J. Feline. Med. Surg.*, **10**, 418-421.
- 10) HASEGAWA, D., KOBAYASHI, M., FUJITA, M., UCHIDA, K. and ORIMA, H. (2008). A meningioma with hyperintensity on T1-weighted images in a dog. *J. Vet. Med. Sci.*, **70**, 615-617.
- 11) HASEGAWA, D., UCHIDA, K., KOBAYASHI, M., KUWABARA, T., IDE, T., OGAWA, F., FUJITA, M. and ORIMA, H. (2009). Rathke's cleft cyst. *Vet. Radiol. Ultrasound*, **50**, 298-300.
- 12) HASEGAWA, D., YAMATO, O., NAKAMOTO, Y., OZAWA, T., YABUKI, A., ITAMOTO, K., KUWABARA, T., FUJITA, M., TAKAHASHI, K., MIZOGUCHI, S. and ORIMA, H. (2012). Serial MRI features of canine GM1 gangliosidosis : A possible imaging biomarker for diagnosis and



- progression of the disease. The Scientific World Journal, 2012, Article ID 250197, 10 pages.
- 13) KOBAYASHI, M., NAKAMURA, A., HASEGAWA, D., FUJITA, M., ORIMA, H. and TAKEDA, S. (2009). Evaluation of dystrophic dog pathology by fat-suppressed T2-weighted imaging. *Muscl. Nerve.*, **40**, 815-826.
- 14) KUWABARA, T., HASEGAWA, D. (equally contribute), KOBAYASHI, M., FUJITA, M. and ORIMA, H. (2010). Clinical magnetic resonance volumetry of the hippocampus in 58 epileptic dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound.*, **51**, 485-490.
- 15) KUWABARA, T., HASEGAWA, D. (equally contribute), OGAWA, F., KOBAYASHI, M., FUJITA, M., SUZUKI, S., MATSUKI, N. and ORIMA, H. (2010). A familial spontaneous epileptic feline strain : a novel model of idiopathic/genetic epilepsy. *Epi. Res.*, **92**, 85-88.
- 16) OKUBO, S., IGARASHI, H., KANAMATSU, T., HASEGAWA, D., ORIMA, H. and KATAYAMA, Y. (2007). FK-506 extended the therapeutic time window for thrombolysis without increasing the risk of hemorrhagic transformation in an embolic rat stroke model. *Brain. Res.*, **1143**, 221-227.
- 17) 田中達也, 橋詰清隆, 中井啓文, 国本雅之, 高野勝信, 程塚 明 (1999). 難治性てんかんの外科治療 : 実験てんかんからのアプローチ. *脳神経外科*, **27**, 303-316.
- 18) TESHIMA, T., HARA, Y., MASUDA, H., TAODA, T., NEZU, Y., HARADA, Y., YOGO, T., HASEGAWA, D., ORIMA, H., OSAMURA, R.Y. and TAGAWA, M. (2008). Relationship between arginine vasopressin and high signal intensity in the pituitary posterior lobe on T1-weighted MR images in dogs. *J. Vet. Med. Sci.*, **70**, 693-699.
- 19) TORISU, S., WASHIZU, M., HASEGAWA, D. and ORIMA, H. (2005). Brain magnetic resonance imaging characteristics in dogs and cats with congenital portosystemic shunts. *Vet. Radiol. Ultrasound.*, **46**, 447-451.
- 20) TORISU, S., WASHIZU, M., HASEGAWA, D. and ORIMA, H. (2009). Measurement of brain trace elements in a dog with a portosystemic shunt : relation between hyperintensity on T1-weighted magnetic resonance images in lentiform nuclei and brain trace elements. *J. Vet. Med. Sci.*, **70**, 1391-1393.
-